

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 4 月 29 日 (29.04.2004)

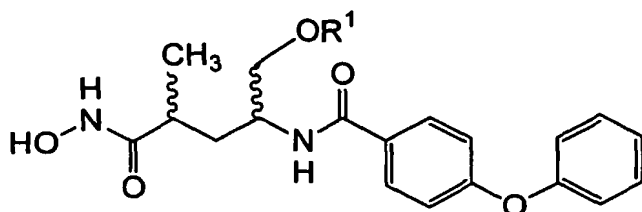
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/035038 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/166, A61P 11/00, 43/00 (74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/013261
- (22) 国際出願日: 2003 年 10 月 16 日 (16.10.2003) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2002-302564 2002 年 10 月 17 日 (17.10.2002) JP  
特願 2003-272600 2003 年 7 月 9 日 (09.07.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: および
- (73) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉澤 敏男 (YOSHIZAWA, Toshio) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 上垣 昭彦 (UEGAKI, Akihiko) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

(54) 発明の名称: 慢性閉塞性肺疾患治療剤



(I)

(57) Abstract: A preventive and/or therapeutic agent for chronic obstructive pulmonary diseases which contains as an active ingredient a hydroxamic acid compound represented by the formula (I): (I) [wherein R<sup>1</sup> represents (i) hydrogen, (ii) C<sub>1-8</sub> alkyl, or (iii) C<sub>1-8</sub> alkyl substituted

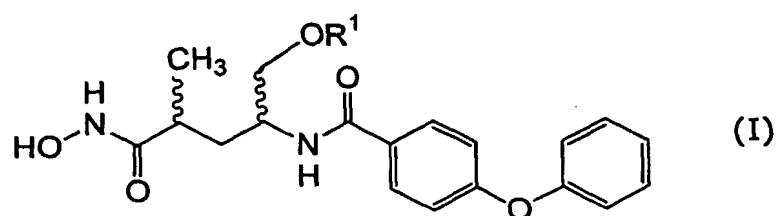
by -OR<sup>2</sup> (wherein R<sup>2</sup> represents (i) hydrogen, (ii) C<sub>1-8</sub> alkyl, (iii) benzyl, or (iv) C<sub>1-8</sub> alkyl substituted by C<sub>1-8</sub> alkoxy)], a salt of the compound, a solvate of either, or a prodrug of any of these.

[続葉有]



(57) 要約:

式 (I)



(式中、R<sup>1</sup>は (i)水素原子、(ii)C 1～8 アルキル、または(iii)－OR<sup>2</sup>で置換されたC 1～8 アルキルを表わし、R<sup>2</sup>は (i)水素原子、(ii)C 1～8 アルキル、(iii)ベンジル、または(iv)C 1～8 アルコキシで置換されたC 1～8 アルキルを表わす。) で示されるヒドロキサム酸化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する慢性閉塞性肺疾患の予防および／または治療剤。

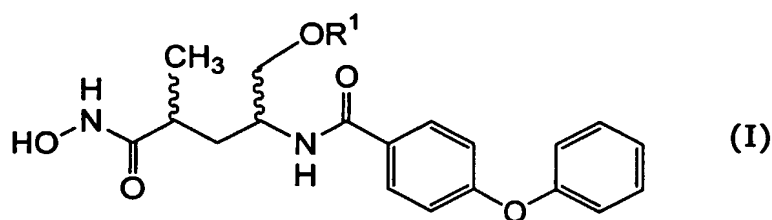
## 明 細 書

## 慢性閉塞性肺疾患治療剤

## 5 技術分野

本発明は、慢性閉塞性肺疾患の予防および／または治療剤に関する。

さらに詳しくは、式（I）



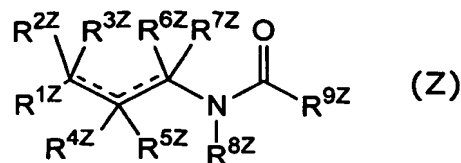
- （式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。）で示されるヒドロキシサ  
ム酸化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッ  
グを有効成分として含有する慢性閉塞性肺疾患の予防および／または治療剤  
に関する。

## 背景技術

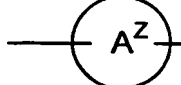
- 15 慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）とは、  
不可逆性の気道閉塞により呼吸困難を起こす病気の総称であり、気管支、細  
気管支および肺胞に炎症が生じ、それらの炎症および肺の弾性低下により、  
肺への空気の流れが慢性的に悪くなったために引き起こされる。COPD患  
者の大半が肺気腫、慢性気管支炎および／または気管支喘息の特徴を有する  
20 ことが多く、区別が困難である。しかし、現在では前記三疾患を一括してC  
OPDとすることは避け、典型的な疾患はそれぞれ固有の診断名を用いるべ  
きとされている。現在、COPDの治療には抗コリン薬、 $\beta$ 2刺激薬、テオ  
フィリン製剤等が用いられているが、副作用の問題があり十分に満足できる


ものではない。

一方、WO99/19296 号パンフレットには、一般式 (Z)



- (式中、 $R^{1Z}$ は $-\text{COOR}^{10Z}$ 、 $-\text{CONHOR}^{10Z}$ 等を表わし、 $R^{10Z}$ は水  
 5 素原子、C 1～8アルキル基等を表わし、 $R^{2Z}$ 、 $R^{3Z}$ 、 $R^{4Z}$ 、 $R^{5Z}$ 、 $R^{6Z}$ 、  
 $R^{7Z}$ はそれぞれ独立して (1) 水素原子、(2) C 1～8アルキル基、(3)  
 C 2～8アルケニル基、(4)  $-\text{OR}^{11Z}$ 等を表わし、 $R^{8Z}$ が (1) 水素原子、  
 (2) C 1～8アルキル基等を表わす場合、

$R^{9Z}$ は  等を表わし、

- 10  は炭素環、またはヘテロ環を表わし、

$R^{25Z}$ は $-\text{E}^Z-\text{G}^Z$ を表わし、 $\text{E}^Z$ は (1) 単結合、(2)  $-\text{CONR}^{33Z}-$ 、  
 (3)  $-\text{NR}^{33Z}\text{CO}-$ 、(4)  $-\text{CO}-\text{O}-$ 等を表わし、 $\text{G}^Z$ は (1) 水素  
 原子、(2) C 1～8アルキル基、(3)  $\text{Cyc} 4^Z$ 等を表わす。)

- で示されるアミノブタン酸誘導体が、マトリックスメタロプロテイナーゼ (M  
 15 MP) 阻害活性を有していることが開示されている。また、その適用疾患と  
 してリウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動  
 脈硬化、肺気腫、肝硬変、角膜損傷、ガン細胞の転移浸潤や増殖の疾患、自  
 己免疫疾患 (クローン病、シュグレン病等)、白血球系の細胞の血管遊出や  
 浸潤による疾患、血管新生、多発性硬化症、大動脈瘤、子宮内膜症が挙げら  
 20 れている。

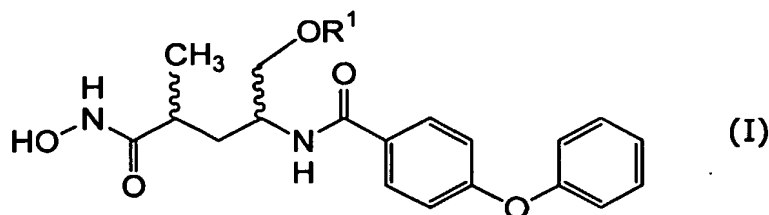
しかし、上記パンフレットには、一般式 (Z) で示される化合物が COP  
 Dに適用できることについては記載も示唆もされていない。

さらに、MMP阻害作用を有する化合物のCOPD治療への適用は、一般的に確立されたものではない。

#### 発明の開示

- 5 COPDの予防剤および／または治療剤の提供が望まれている状況下で、本発明者らは鋭意検討を行った結果、式(I)で示されるヒドロキサム酸化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグがCOPDに有効であることを初めて見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、式(I)



10

- (式中、R<sup>1</sup>は (i)水素原子、(ii)C 1～8アルキル、または(iii)－OR<sup>2</sup>で置換されたC 1～8アルキルを表わし、R<sup>2</sup>は (i)水素原子、(ii)C 1～8アルキル、(iii)ベンジル、または(iv)C 1～8アルコキシで置換されたC 1～8アルキルを表わす。)で示されるヒドロキサム酸化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する慢性閉塞性肺疾患予防および／または治療剤に関する。
- 15

- 本明細書において、C 1～8アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、およびオクチル基から選ばれるC 1～8の直鎖状または分枝状アルキル基が挙げられる。
- 20

本発明において、－OR<sup>2</sup>で置換されたC 1～8アルキルとしては、1個の－OR<sup>2</sup>で置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、

イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、およびオクチル基から選ばれるC 1～8の直鎖状または分枝状アルキル基が挙げられる。

本発明において、C 1～8アルコキシ基で置換されたC 1～8アルキルとして、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、およびオクチルオキシ基から選ばれる1個のC 1～8の直鎖状または分枝状アルコキシ基で置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、およびオクチル基から選ばれるC 1～8の直鎖状または分枝状アルキル基が挙げられる。

本発明において、記号  $\sim$  は、不斉炭素の存在による異性体またはその混合物を表わす結合であり、具体的には紙面の手前に結合していることを表わす $\alpha$ -配置  $\text{—}$ 、または紙面の向こう側に結合していることを表わす $\beta$ -配置  $\cdots$ 、またはそれらの混合物を表わす結合を示す。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、およびアルコキシ基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

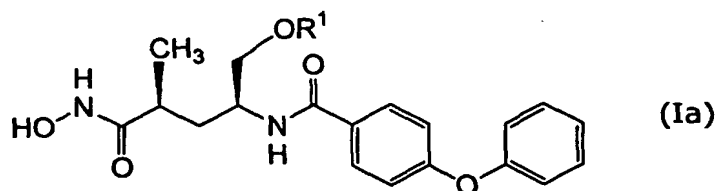
本発明においては、R<sup>1</sup>が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは(i)水素原子、(ii)C 1～4アルキル、または(iii)1個の-OR<sup>2</sup>で置換されたC 1

～4 アルキルであり、好ましい $R^2$ は、(i)水素原子、(ii)C 1～4 アルキル、(iii)ベンジル、または(iv)1 個のC 1～4 アルコキシで置換されたC 1～4 アルキルである。特に好ましい $R^1$ は、(i)水素原子、または(ii)1 個の-O- (C 1～4 アルキル) で置換されたC 1～4 アルキルである。

- 5 C 1～4 アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルが挙げられる。

C 1～4 アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシが挙げられ、特にメチル、エチルが好ましい。

- 10 本発明中、式 (I) で示される化合物において、より好ましい化合物は式 (Ia)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を意味する。) で示される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

- 15 本発明に用いられる具体的な化合物としては、  
 N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2 (S) -メチル-4 (S) - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、  
 N-ヒドロキシ-5-メトキシメチルオキシ-2 (S) -メチル-4 (S) - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、  
 20 N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2 (S) -メチル-4 (S) - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、  
 N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2 (R) -メチル-4 (R) - [N- (4-フェノキシフェニルカルボニル) アミノ] ペンタンアミド、

- N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2 (R) -メチル-4 (S) - [N- (4-フェノキシフェニルカルボニル) アミノ] ペンタンアミド、  
N-ヒドロキシ-5-ベンジルオキシメチルオキシ-2 (S) -メチル-4 (S) - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、および
- 5 N-ヒドロキシ-5- (2-メトキシエトキシ) メチルオキシ-2 (S) -メチル-4 (S) - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、その塩、またはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが挙げられる。

特に好ましい化合物は、

- 10 N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2 (S) -メチル-4 (S) - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、または  
N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2 (S) -メチル-4 (S) - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、  
その塩、またはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。
- 15 本発明に用いられる化合物は、以下の塩の形で用いてもよい。  
塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。

- 適当な塩としては、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン (テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、  
20 メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等) の塩が挙げられる。

- 本発明化合物の溶媒和物としては、非毒性かつ水溶性であることが好ましい。  
25 い。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒 (エタノール等) 等の溶媒和物が挙げられる。また、アルカリ (土類) 金属塩、アンモニウム

塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

本発明化合物のプロドラッグとしては、生物学的利用率および生体膜透過性の改善されるものが好ましい。本発明化合物はヒドロキサム酸化合物であるため、プロドラッグとしては生体内で切断され、ヒドロキサム酸に変換されるものが挙げられる。

また、 $R^1$ が水素原子である場合、または $R^1$ 基中に水酸基を有する場合、生体内で切断され、それらが水酸基に変換されるものが挙げられる。

生体内で切断されてヒドロキサム酸または水酸基に変換されるものとしては、ヒドロキサム酸中の水酸基、または水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物が挙げられる。具体的には、ヒドロキサム酸中の水酸基、または水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物などが挙げられる。

これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、本発明化合物のプロドラッグは溶媒和物および非溶媒和物のいずれであってもよい。

式(I)で示される化合物は、例えば WO99/19296 号パンフレットに記載された方法により製造することができる。

#### [毒性]

本発明に用いる化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。例えば、N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミドおよびN-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミドのラットを用いた単回の経口投与での最低致死量は、共に 2000mg/kg であった。

## 〔医薬品への適用〕

本発明に用いられる、式（I）で示されるヒドロキサム酸化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、COPDの予防および／または治療に有用である。

5 式（I）で示される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、

1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、

2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、

および／または

10 3) その化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

式（I）で示される化合物と他の薬剤との併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与  
15 および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、式（I）で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、式（I）で示される化合物を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定  
20 されず、式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

式（I）で示される化合物の慢性閉塞性肺疾患に対する治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗コリン薬、 $\beta$ 2刺激薬、テオフィリン製剤用薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサ  
25 ン合成酵素阻害薬、トロンボキササン $A_2$ 受容体拮抗薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、キサンチン誘導体、サイトカイン阻害薬、プロスタ

グランジン類、フォルスコリン製剤用薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、エラスターゼ阻害薬、吸入ステロイド薬、去痰薬、抗生物質等が挙げられる。

抗コリン薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート (UK-112166) 等が挙げられる。

$\beta$  2 刺激薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシブレナリン、硫酸クロルブレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソブレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、R, R-フォルモテロール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319 等が挙げられる。

15 テオフィリン製剤用薬としては、テオフィリン、アミノフィリン等が挙げられる。

ロイコトリエン受容体拮抗薬としては、例えば、プラシルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、20 BIIL-284、ONO-4057 等が挙げられる。

トロンボキサン $A_2$ 受容体拮抗薬としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロパン、ドミトロパンカルシウム水和物、KT-2-962 等が挙げられる。

エラスターゼ阻害薬としては、ONO-5046、ONO-6818、MR-889、PBI-1101、EPI-HNE-4、R-665、ZD-0892、ZD-8321、GW-311616、AE-3763 等が挙げられ  
25 る。

吸入ステロイド薬としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸

フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックホルボネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、塩酸ブロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸アンブロキシール、塩酸アンブロキシール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L-エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

10 式(I)で示される化合物と他の薬剤の質量比は特に限定されない。

他の薬剤は、同群すなわち同じメカニズムを有する薬剤群、および/または異種群すなわち異なるメカニズムを有する薬剤群から、任意の1種または2種以上を組み合わせ投与してよい。

また、式(I)で示される化合物の予防および/または治療効果を補完および/または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在  
15 までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

本発明で用いる式(I)で示される化合物、または式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

20 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与(好ましくは、  
25 静脈内投与)されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、

上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

経口投与の場合の好ましい投与量は適用対象の病態により、(i)12.5mg / 1 固形製剤、(ii)25mg / 1 固形製剤、(iii)50mg / 1 固形製剤もしくは(iv) 100mg / 1 固形製剤から選択されるか、またはこれらを組合せた固形製剤を、成人一人あたり、一回当たり1～4錠を一日1～3回から選ばれる回数で投与する量であり、一日当たり1～12錠が投与できる。好ましくは、成人一人あたり、一日当たり12.5mg～600mgの投与量が好ましい。

式(I)で示される本発明化合物、または式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。また錠剤には、舌下錠、バツカル錠、トローチ、口腔内貼付剤、口腔内崩壊錠などが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含さ

れる。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含含有していてもよい。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、

防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

20

#### 図面の簡単な説明

図1は、化合物（1）1および30mg/kgを一日2回経口投与したときの平均肺胞径を示す。

図2は、化合物（2）100mg/kgを一日2回経口投与したときの平均肺胞径を示す。

25

発明を実施するための最良の形態

一般式 (I) で示される化合物は、COPDの予防および／または治療において大変有効である。

以下に本発明化合物のCOPDにおける有効性を示す実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例 1

被験薬として、1回投与量が  $1\text{ mg/kg}$  または  $30\text{ mg/kg}$  の化合物  
(1) : N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2(S)-メチル-4(S)-  
10 (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、および1回投与量が  
 $100\text{ mg/kg}$  の化合物 (2) : N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオ  
キシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-フェノキシベンゾイル) アミノ  
ペンタンアミドを用いた。

Wistar 系雄性ラット (6 週齢) に、ケタミン (動物用ケタラル 50、10  
15  $0\text{ mg/2 mL/kg}$ ) 麻酔下、ミスト発生ノズルを装着した  $1\text{ mL}$  シリン  
ジを気管内に挿入し、ブタ膀胱エラストーゼ (PPE;  $200\text{ }\mu\text{L/lung}$ )  
を気道内へ噴霧した。被験薬は惹起 1 時間前に経口投与し、以後はそれぞれ  
1 日 2 回、6 時間以上の間隔をあけて経口投与した。

惹起 4 週間後に、動物をケタミン ( $100\text{ mg/2 mL/kg}$ ) 麻酔下、  
20 腹部大動脈より放血致死させた。気管を露出し、開胸後、心臓と共に気管お  
よび肺を摘出した。組織固定用 10% 中性緩衝ホルマリン液を充填した  $50\text{ mL}$   
シリンジを装着した JMS カットダウンチューブ C3 を気管に挿入し、  
 $25\text{ cmH}_2\text{O}$  圧まで 10% ホルマリン液を注入し、拡張固定した。拡張固定  
20~26 時間後に、甲状腺、心臓、胸腺および周囲の脂肪組織を除去し、  
25 肺全葉のうち最も大きい左葉を回収し、病理組織切片を作製した。完成した  
病理組織切片の平均肺胞径 (mean linear intercept: MLI) を計測した。

結果を図 1 および図 2 に示す。

図 1 および 2 から明らかなように、本モデルにおいて、被験薬は対象群に比べ、ML I を有意に低下させた。このことより、式 (I) で示される化合物は MMP による進行性の肺胞壁破壊を抑制するため COPD に対して有効

5 であると判断できる。

#### 製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 1 万錠を得た。

- |    |  |             |
|----|--|-------------|
| 10 | ・ N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2 (S) -メチル-4 (S) - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド | ..... 500 g |
|    | ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)                                     | ..... 20 g  |
|    | ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)   | ..... 10 g  |
|    | ・ 微結晶セルロース   | ..... 470 g |

15

#### 製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 ml ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得た。

- |    |  |             |
|----|--|-------------|
| 20 | ・ N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2 (S) -メチル-4 (S) - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド | ..... 200 g |
|    | ・ マンニトール   | ..... 2 kg  |
|    | ・ 蒸留水  | ..... 50 L  |

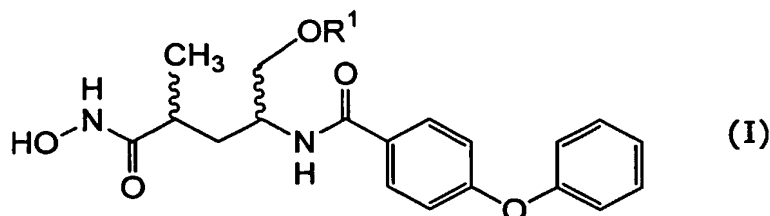
#### 25 産業上の利用可能性

式 (I) で示されるヒドロキサム酸化合物、その塩、またはそれらの溶媒

和物、またはそれらのプロドラッグは、慢性閉塞性肺疾患の予防および／または治療剤に用いられる。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 式 (I)



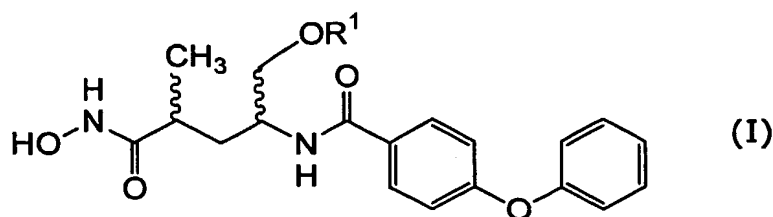
- 5 (式中、 $R^1$ は (i)水素原子、(ii)C 1～8アルキル、または(iii)－OR<sup>2</sup>で置換されたC 1～8アルキルを表わし、 $R^2$ は (i)水素原子、(ii)C 1～8アルキル、(iii)ベンジル、または(iv)C 1～8アルコキシで置換されたC 1～8アルキルを表わす。)で示されるヒドロキサム酸化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する慢性閉塞性肺疾患の予防および／または治療剤。

2. 化合物が、N－ヒドロキシ－5－ヒドロキシ－2 (S)－メチル－4 (S)－(4－フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、またはN－ヒドロキシ－5－エトキシメチルオキシ－2 (S)－メチル－4 (S)－(4－フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミドである請求の範囲 1 記載の慢性閉塞性肺疾患の予防および／または治療剤。

3. 一日当たりの投与量が 12.5mg～600mg である請求の範囲 2 記載の慢性閉塞性肺疾患の予防および／または治療剤。

20

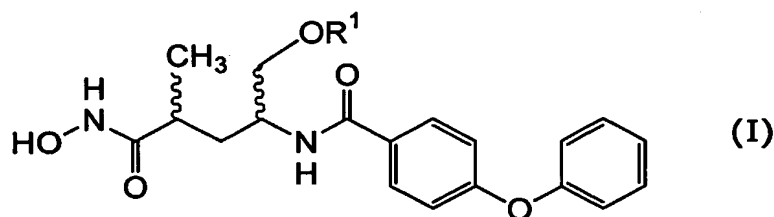
## 4. 式 (I)



- (式中の記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示されるヒドロキサム酸化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、抗コリン薬、 $\beta$  2 刺激薬、テオフィリン製剤用薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサン $A_2$ 受容体拮抗薬、メデイエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、キサンチン誘導体、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォルスコリン製剤用薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、エラスターゼ阻害薬、吸入ステロイド薬、去痰薬および抗生物質のうちから選ばれる 1 種または 2 種以上と組み合わせてなる医薬組成物。

10

5. 慢性閉塞性肺疾患の予防および／または治療のための医薬の製造のための、式 (I)

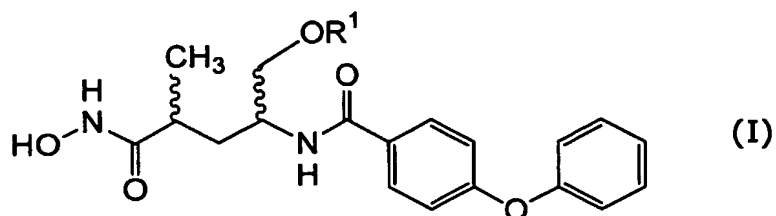


- (式中の記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示されるヒドロキサム酸化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用。

6. 化合物が、N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2 (S)-メチル-4 (S)-(4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、またはN-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2 (S)-メチル-4 (S)-(4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミドである請求の範囲 5 記載の

使用。

7. 式 (I)



- 5 (式中の記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示されるヒドロキシサ  
ム酸化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグの有効  
量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における慢性閉塞性肺疾  
患の予防および／または治療方法。

- 10 8. 化合物が、N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2 (S)-メチル-4  
(S)- (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、またはN-  
ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2 (S)-メチル-4 (S)- (4-  
フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミドである請求の範囲 7 記載の  
予防および／または治療方法。

図 1

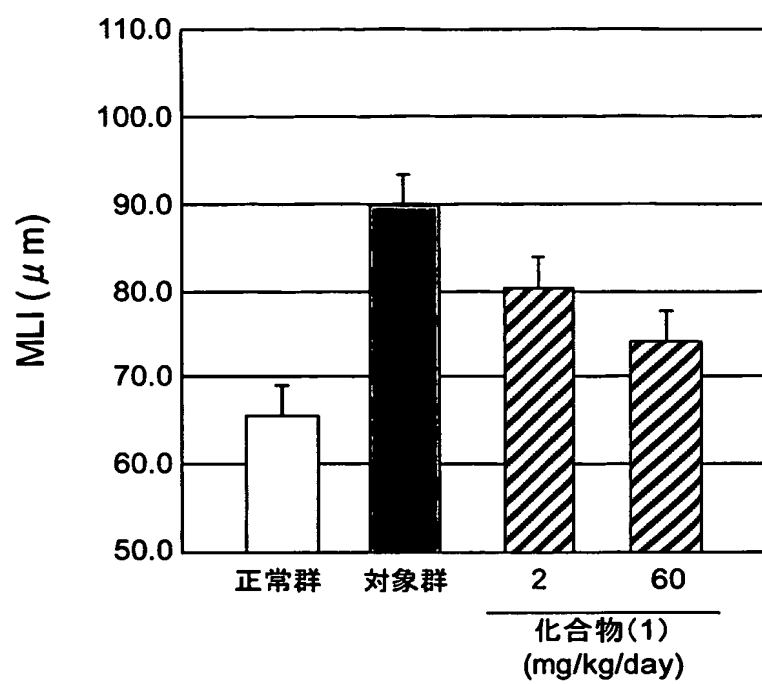
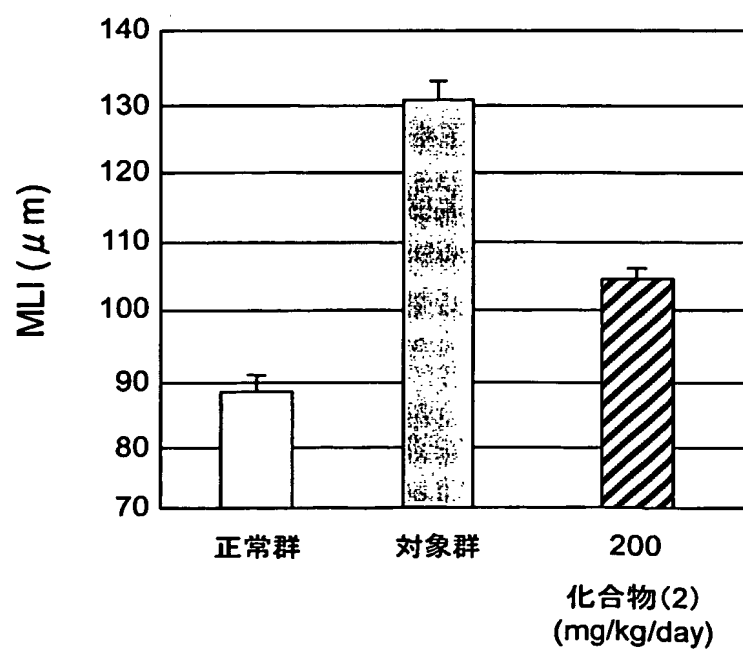


図 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/13261

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/166, A61P11/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/166

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/19296 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 April, 1999 (22.04.99), Full text & JP 2001-172245 A	1-6
Y	JP 2001-261656 A (Pfizer Products Inc.), 26 September, 2001 (26.09.01), Claims & EP 1134215 A	1-6
Y	WO 01/62751 A (ASTRAZENECA AB.), 30 August, 2001 (30.08.01), Claims & JP 2003-524008 A	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
17 November, 2003 (17.11.03)

Date of mailing of the international search report  
02 December, 2003 (02.12.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/13261

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/62261 A (ARAKIS LTD.), 30 August, 2001 (30.08.01), Claims & JP 2003-523393 A	1-6
Y	WO 01/32127 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 05 October, 2001 (05.10.01), Pages 2 to 3 & JP 2003-513028 A	4
Y	WO 01/58423 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 05 October, 2001 (05.10.01), Pages 1 to 2 & JP 2003-522138 A	4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13261

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7 and 8  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 7 and 8 pertain to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/13261

<With respect to subject matters for search>

The term "prodrug" used in the claims is unclear as to what structure is implied, even when the statements in the description are investigated. This term hence makes the scope of the medicines of the invention unclear.

Consequently, claims 1-6 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

In this international search report, a search was hence made through prior art documents with respect to the compounds specified in the description.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/166, A61P11/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/166

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 99/19296 A (小野薬品工業株式会社) 1999. 04. 22, 文献全体 & JP 2001-172245 A	1-6
Y	JP 2001-261656 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2001. 09. 26, 特許請求の範囲 & EP 1134215 A	1-6
Y	WO 01/62751 A (ASTRAZENECA AB) 2001. 08. 30, CLAIMS & JP 2003-524008 A	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 11. 03

国際調査報告の発送日

02.12.

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/62261 A (ARAKIS LTD.) 2001. 08. 3 0, CLAIMS & JP 2003-523393 A	1-6
Y	WO 01/32127 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2001. 10. 05, 第2-3頁 & JP 2003-513 028 A	4
Y	WO 01/58423 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2001. 10. 05, 第1-2頁 & JP 2003-522 138 A	4

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7, 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 7, 8 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## &lt;調査の対象について&gt;

請求の範囲に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明医薬の範囲を不明確にするものである。

したがって、請求の範囲 1-6 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。